VISIT…

LANZAROTE Caliente.com

КОГДА, ГДЕ И В КАКИХ УСЛОВИЯХ МОГ ВОЗНИКНУТЬ И ЭВОЛЮЦИОНИРОВАТЬ МИР РНК?

Спирин А. С.

Палеонтологический журнал 2007. № 5. С. 11–19.



Спи́рин Александр Сергеевич (род. 4 сентября 1931) – русский учёный-биохимик, академик РАН. Являлся директором Института белка РАН с 1967 по 2001 год, член Президиума РАН. Заведующий кафедрой молекулярной биологии биологического факультета МГУ с 1972 по 2012 год, доктор биологических наук. В 1954 году А. С. Спирин окончил биолого-почвенный факультет МГУ (впоследствии разделившийся на биологический факультет и факультет почвоведения). В 1957 году поступил в аспирантуру Института биохимии им. А. Н. Баха АН СССР в лабораторию под руководством Андрея Николаевича Белозерского. Защитил кандидатскую диссертацию в 1957 году, в 1962 году – докторскую диссертацию (в этом же институте). В 1964 года А. С. Спирин получил ученое звание профессора кафедры биохимии растений (впоследствии переименованной в кафедру молекулярной биологии) биологического факультета МГУ. С этого же года и по сей день читает курс лекций по молекулярной биологии. В 1966 году А. С. Спирин был избран членом-корреспондентом Академии наук СССР (ныне – РАН). В 1967 году А. С. Спирин основал в Пущино Институт белка АН СССР, которым руководил с даты основания до 2001 года. В 1970 году был избран действительным членом (академиком) Академии наук СССР. В 1973 г. стал заведующим кафедры молекулярной биологии МГУ, которую возглавлял до 2012 года.1988–2001 – член Президиума Российской Академии Наук. 2001 – по настоящее время – советник Президиума Российской Академии Наук. Академик Спирин является одним из трех российских ученых – членов Европейской организации молекулярных биологов. Член Европейской Академии (Academia Europaea). Являлся членом редколлегии журнала «Молекулярная биология», членом редколлегии подсерии «Памятники истории науки» серии «Классики науки» РАН (издательство «Наука»).

Рассмотрены условия внешней среды, необходимые для существования, амплификации и эволюции мира РНК, трудности абиогенного синтеза РНК и парадоксальные ситуации, возникающие в отношении стабильности РНК, ее функционирования и места мира РНК в геологической истории Земли. Обсуждается, во-первых, несовместимость химической нестабильности ковалентной структуры РНК в водной среде и необходимости воды для формирования ее функционально активных конформаций ("водный парадокс"); во-вторых, несовместимость стабильной двуспиральной структуры РНК, требуемой для репликации РНК, и стабильных компактных конформаций одноцепочечных РНК, необходимых для каталитических функций (конформационный парадокс); в третьих, чересчур малый промежуток времени, или его отсутствие, в геологической истории Земли между окончанием массированной метеоритной бомбардировки (3,9 млрд. лет назад) и появлением первых свидетельств клеточной жизни (бактерий) в земных породах (3,8–3,85 млрд. лет назад или даже несколько ранее) (геологический парадокс). Сделан вывод о невозможности возникновения, существования и эволюции мира РНК в клеточные формы жизни на Земле. Кратко обсуждается проблема космического происхождения мира РНК и его внеземной эволюции, с последующим распространением в космосе, в основном с помощью комет, клеточной формы жизни как более устойчивой к внешним условиям по сравнению со свободной РНК.

ДРЕВНИЙ МИР РНК

Рибонуклеиновая кислота (РНК) представляет собой уникальный полимер, способный выполнять все функции, свойственные как основному генетическому веществу – дезоксирибонуклеиновой кислоте (ДНК), так и веществу, определяющему метаболизм живых организмов - белку. Так, с одной стороны, РНК способна быть матрицей для воспроизведения своей собственной структуры и быть носителем полноценной генетической информации, а с другой - она способна формировать компактные специфические структуры, обеспечивающие избирательное узнавание и связывание метаболитов и других лигандов, а также катализ химических превращений этих лигандов (см. Spirin, 2002). Таким образом, ансамбль молекул РНК может быть самодостаточным образованием, обеспечивающим его существование, рост и размножение, т.е. аналогом живых систем, но состоящим всего из одного типа полимеров (так называемая "однополимерная" форма жизни)[1]. Отсюда возникла весьма привлекательная гипотеза о том, что такая форма жизни могла предшествовать современной, базирующейся на трех полимерах - ДНК, РНК и белках (Woese, 1967; Crick, 1968; Orgel, 1968; Gilbert, 1986). Это гипотеза о древнем мире РНК как первичной форме жизни, эволюция которого привела к возникновению аппарата биосинтеза белка, специализированного генетического аппарата на основе ДНК и, в конце концов, к клеточной организации живой материи (см. Joyce, 2002; Orgel, 2004; Joyce, Orgel, 1999, 2006; Спирин, 2001, 2003).

Подтверждением существования древних форм жизни является либо обнаружение ископаемых остатков, либо выявление реликтов в современной жизни. Поскольку древний мир РНК, скорее всего не мог оставить ни окаменелостей, ни отпечатков, единственным видом современных свидетельств его существования могут быть реликтовые системы, молекулы, реакции или процессы. Так, РНК-геномы и РНК-зависимая репликация РНК соответствующих вирусов могут рассматриваться как реликтовые ("до-ДНКовые") генетические системы, а существующие каталитические РНК (рибозимы) – как реликтовые ("до-белковые") катализаторы биохимических процессов. При этом сами РНК-вирусы не могут рассматриваться как сохранившиеся реликты, поскольку они, как и многие паразиты, являются, очевидно, продуктом редукционной эволюции, и

их реликтовые системы хранения и репликации геномной РНК защищены и дополнены белками. В известном смысле реликтами являются, по-видимому, затравочные РНК - инициаторы комплементарной ре-

дупликации ДНК, необходимые для начала матричного синтеза ДНК в клетках так же, как и теломеразная РНК, необходимая для удлинения концов хромосом. Кроме того, необходимо отметить, что мономерные рибонуклеотиды (но не дезоксирибонуклеотиды!) являются участниками наиболее универсальных и древних энергетических и катаболических систем современных живых организмов. Самым сильным свидетельством в пользу мира РНК как первичной формы жизни стало установление того факта, что синтез белков во всех современных организмах катализируется РНК (Nissen et al., 2000; Steitz, Moore, 2003).

АБИОГЕННЫЙ СИНТЕЗ РИБОНУКЛЕОТИДОВ

Естественно, что возникновение РНК на Земле относят к раннему периоду существования солнечной системы и нашей планеты, т.е. к периоду где-то между формированием Солнечной системы (4,6 млрд. лет назад) и временем появления первых свидетельств существования одноклеточных живых организмов – хемосинтезирующих бактерий (3,6–3,85 млрд. лет назад) (Schidlowski, 1988, 2002; Schopf, 1993; Mojzsis et al., 1996, 1999; Joyce, 2002; Dobretsov et al., 2006; Rozanov, 2006). Считается, что это было время абиогенных синтезов компонентов нуклеиновых кислот – рибозы, азотистых оснований (аденина, гуанина, цитозина и урацила), рибонуклеозидов, фосфорилированных рибонуклеозидов (рибонуклеотидов) и полирибонуклеотидов. Многочисленные попытки воспроизвести подобные синтезы в лабораториях всего мира на протяжении последних 40 лет в целом ряде случаев были относительно успешными, но, к сожалению, только в отношении первичных компонентов, таких как рибоза, фосфорилированная рибоза и азотистые основания. Уже синтез нуклеозидов из рибозы и оснований оказался малоуспешным, а прямого синтеза пиримидиновых нуклеозидов так и не удалось получить (см. обзор Orgel, 2004). Абиогенное фосфорилирование нуклеозидов для получения непосредственных мономерных субъединиц полирибонуклеотидов-монорибонуклеотидов – также оказалось проблематичным, особенно в водной среде, в связи с низким выходом реакций и беспорядочным фосфорилированием самых различных групп нуклеозидов, дающим сложную смесь фосфорилированных продуктов вместо требуемых нуклеозид-5'-фосфатов. И совершенно нерешенной проблемой остается хиральность – продукты абиогенных синтезов нуклеозидов неизменно представляют собой рацемические смеси, тогда как для образования настоящих РНК требуется только D стереоизомеры. Заключение, которое можно сделать из всех имеющихся данных, не утешительно: несмотря на все ухищрения и моделирование различных условий первобытной Земли, к настоящему времени не удается воспроизвести полный абиогенный синтез ни одного из нуклеотидов, являющихся компонентами (мономерами) РНК (Orgel, 2004; Joyce, Orgel, 2006).

НЕЭНЗИМАТИЧЕСКАЯ ПОЛИМЕРИЗАЦИЯ НУКЛЕОТИДОВ

Полимеризация нуклеотидов в водной среде -реакция, идущая с поглощением свободной энергии и потому требующая либо внешних активирующих агентов, либо предварительной активации нуклеотидов, например, путем их полифосфорилирования. Все попытки использовать внешние активирующие агенты, такие как цианамид или водорастворимые карбодиимиды, не дали положительных результатов, а спонтанная реакция полимеризации нуклеозид-5'-полифосфатов при разумных температурах и pH оказалась слишком медленной, чтобы представлять интерес для решения проблемы. Нуклеотиды можно активировать фосфорамидатами (фосфоримидазолидами), но их существование в достаточных количествах на первозданной Земле весьма сомнительно. Кроме того, полимеризация нуклеозид-фосфорамидатов дает сложную смесь коротких линейных и циклических продуктов, и даже в присутствии самых успешных катализаторов, типа катионов свинца или уранила, в образующихся олигорибо-нуклеотидах мономеры оказываются связанными в основном 2'-5'-связями, вместо 3'-5', требуемых для создания РНК.

Наибольший относительный успех в неэнзиматической полимеризации нуклеотидов был достигнут при применении поверхностных минеральных катализаторов типа глин, в частности монтмориллонита (Ferris, Ertem, 1993; Ferris et al., 1996, 2004; Huang, Ferris, 2003). В этих опытах происходил синтез в водной среде довольно длинных олигорибонуклеотидов (до 40 нуклеотидных остатков) из нуклеозид-фосфорамидатов, с образованием нормальных 3'-5' межнуклеотидных связей. Тем не менее, приходится признать, что и этот успех не решает проблемы неэнзиматической (пребиотической) полимеризации нуклеотидов в РНК, так как существование фосфорамидатных субстратов на первозданной Земле маловероятно.

НЕНУКЛЕИНОВЫЙ ПРЕДШЕСТВЕННИК МИРА РНК?

Вышеуказанные проблемы и другие неразрешимые трудности в попытках преодолеть сложности абиогенного синтеза РНК привели многих исследователей, включая одного из пионеров экспериментального решения проблем происхождения РНК – Л. Оргела, к идее о том, что РНК не возникла сама абиогенным путем, а была "изобретена" другой, более простой генетической системой, предшествовавшей миру РНК, и что этот более ранний мир мог существовать и эволюционировать при более экстремальных условиях температуры, pH и давления, чем это может быть приемлемо для РНК (Orgel, 2004; Joyce, Orgel, 2006). Выдвигались и продолжают выдвигаться самые разные предположения и модели - от идеи "самовоспроизводящихся минералов" на первозданной Земле (Cairns-Smith, 1982) до самовоспроизводящихся органических полимеров, иных, чем нуклеиновые кислоты, но близких к ним по структуре, например, полимеров с сахарофосфатным каркасом нерибозной природы, снабженным пуриновыми и пиримидиновыми боковыми группами (Eschenmoser, 1999).В качестве возможных полимерных предшественников РНК были предложены также и ныне популярные искусственные аналоги, называемые «пептидными нуклеиновыми кислотами» (ПНК), которые содержат обычные азотистые основания нуклеиновых кислот, но вместо сахарофосфатного остова имеют полипептидный остов (Egholm et al., 1992, 1993). Вышеуказанные полимеры интересны тем, что, они, как и природные нуклеиновые кислоты, способны образовывать двуспиральные структуры посред-

ством комплементарного Уотсон-Криковского спаривания оснований и, следовательно, потенциально способны к самовоспроизведению. Однако, ни один из них не кажется много проще по своей структуре в сравнении с РНК, так что пока ни одного убедительного простого предшественника РНК так и не предложено. Кроме того, представляется мало вероятной и сама замена одной генетической системы на другую в ходе эволюции. Как говорят биологи-эволюционисты, биологическая эволюция носит в основном не субститутивный, а аддитивный характер (Заварзин, 2001): в ходе эволюции «новое не отрицает старое, а согласуется с ним, в некоторых случаях заменяя функции отдельных групп» (цит. Заварзин, 2006а, стр. 167). Так, мир РНК после «изобретения» ДНК и синтеза белков не ушел в небытие: он «надстроился» ДНК, дополнился белками и сохранился как составная часть клеточной организации живых организмов, и не только для репликации генетического материала внутри клетки, а и в качестве лиганд-связывающих макромолекул, катализаторов, регуляторов и других разнообразных функциональных структур, без которых невозможна современная жизнь (Spirin, 2002; Спирин, 2003).

«ВОДНЫЙ ПАРАДОКС»

Каким бы образом ни появилась РНК на Земле, для ее структурирования, причем как для формирования двойных спиралей за счет Уотсон-Криковского спаривания азотистых оснований (A:U и G:C), обязательных для воспроизведения, так и для образования компактно свернутых специфических структур, необходимых для выполнения всех негенетических функций — нужна вода. Вода стабилизирует двойную спираль, отдельные двуспиральные блоки компактно свернутых одноцепочечных РНК и саму компактную упаковку макромолекул за счет гидрофобных взаимодействий плоскостей колец азотистых оснований. При этом жидкая вода является растворителем для РНК, позволяющим свободные диффузионные перемещения макромолекул РНК при выполнении ими своих функций. С другой стороны, ковалентная полирибонуклеотидная цепь РНК в воде термодинамически нестабильна и спонтанно гидролизуется, особенно при повышении температуры, сдвиге pH и в присутствии катионов ряда ди- и поливалентных металлов. В отличие от ДНК, ей свойственна и кинетическая нестабильность, обусловленная прежде всего природой сахарного компонента ее остова: остаток рибозы несет свободную 2'-гидроксильную группу в цис-положении по отношению к фосфорилированной 3'-гидроксильной группе и может атаковать фосфат, связывающий два рибозных остатка, результатом чего является образование нестабильной триэстерной группировки, спонтанный гидролитический распад которой ведет к разрыву рибозофосфатного остова. Кроме того, в воде, особенно при подкислении, нестабильна связь пуринового основания с остатком рибозы (гидролитическая депуринизация РНК), а при подщелачивании аденин и цитозин легко подвергаются окислительному дезаминированию и превращаются, соответственно, в гипоксантин и урацил. Это и есть так называемый «водный парадокс» (см. Benner et al., 2006).

Можно предположить несколько способов, каким образом РНК на молодой Земле могла бы спасаться от деструктивных воздействий воды как растворителя, особенно при повышении температуры и сдвигах pH. Один способ – это стабилизация РНК на поверхностях некоторых минералов (глин). Этот способ, однако, должен был резко ограничивать подвижность молекул РНК, необходимую им для выполнения своих функций в мире РНК. Поэтому здесь приходиться допустить лишь периодическую временную стабилизацию в перемежающихся циклах фиксации на поверхности и освобождения в жидкую водную фазу (см. Спирин, 2005б). Аналогичным способом мог бы способствовать стабилизации «пустынный» режим – циклы высушивания и увлажнения. По-видимому, можно обсуждать и способ периодического замораживания и оттаивания или даже существования и функционирования РНК на границе фаз – льда и жидкой воды.

Предполагался и принципиально иной способ стабилизации РНК на первобытной Земле – замена растворителя, а конкретно – замена воды на формамид, которого могло быть достаточно на ранних стадиях эволюции планеты (см. Benner et al., 2006). Действительно, РНК хорошо растворима в формамиде и вместе с тем термодинамически стабильна. Однако, авторы этой идеи забыли, что для существования и функционирования РНК необходима не только целостность ее ковалентной цепи, но и ее структурирование в двойные спирали и компактные глобулы, а формамид является сильным денатурирующим агентом, в среде которого эти пространственные структуры существовать не могут.

КОНФОРМАЦИОННЫЙ ПАРАДОКС

Поддержание и эволюция мира РНК в любом его вместилище (компартменте) на первобытной Земле – будь то насыщенная органическими субстратами водная лужа с растворенной РНК, или индивидуальная колония молекул РНК на твердой влажной поверхности глины с адсорбированными органическими веществами – требует одновременного присутствия молекул РНК, обладающих различной функциональной активностью, включая (1) лиганд-связывающие РНК для избирательной адсорбции и аккумуляции необходимых веществ из окружающей среды, (2) набор рибозимов, катализирующих метаболические реакции для синтеза нуклеотидов и их активированных (фосфорилированных) производных, и (3) рибозимы, катализирующие комплементарную репликацию всех РНК лужи или колонии (Спирин, 2005б). Согласно всем современным данным, эти функции могут выполняться молекулами одноцепочечных РНК, формирующими короткие спиральные участки за счет комплементарного спаривания участков полинуклеотидной цепи (так называемые «шпильки») и компактно свернутые в специфические пространственные структуры. Однако, комплементарная репликация молекул РНК, катализируемая РНК-реплицирующим рибозимом, неизбежно должна приводить к образованию единой двуцепочечной двойной спирали в А-форме, где одна цепь – исходная, а другая – комплементарная ей дочерняя, и эта двуспиральная конформация очень стабильна. Для дальнейшей репликации и размножения исходных (функциональных) цепей РНК эта двойная спираль должна как-то расплетаться, и только тогда каждая ее цепь вновь может служить матрицей для репликации, в том

числе и для синтеза новых молекул с исходной последовательностью нуклеотидов на комплементарной цепи, т.е. к воспроизведению. Рибозимы, способные катализировать синтез комплементарных цепей РНК на матрицах одноцепочечных РНК, воспроизведены в лабораторных экспериментах (Johnston et al., 2001; см. также обзор Joyce and Orgel, 2006), но трудноразрешимая проблема разделения двуцепочечного продукта на индивидуальные цепи остается не решенной (Orgel, 2004). Конечно, нельзя исключать возможность появления рибозимов с активностью РНК-хеликаз, но тогда возникает другая проблема – как уберечь от расплетания локальные двуспиральные участки («шпильки») функциональных одноцепочечных РНК в функционально активной компактной конформации.

По-видимому, для разрешения вышеуказанной проблемы невозможно обойтись без высокотемпературного (вплоть до 90ºС) плавления двойной спирали РНК. Так как при этих температурах ковалентная цепь РНК уже сильно нестабильна, приходится допускать, что для воспроизведения молекул в мире РНК были необходимы весьма существенные циклические колебания температуры с кратковременными нагревами, обеспечивавшими расхождение цепей двуспиральных репликативных интермедиатов, и с последующей фиксацией одноцепочечного состояния в процессе (или после) охлаждения. Как можно было достигнуть такой фиксации в растворе, остается не понятным. Можно лишь опять-таки предполагать, что роль таких «фиксаторов» могли выполнять адсорбирующие поверхности минералов (глин) или какие-то поликатионные полимеры. Следует отметить, что возможное присутствие мочевины в первозданных лужах или других вместилищах воды могло бы снижать температуру плавления двуцепочечных РНК, но при этом нельзя забывать о денатурирующем воздействии мочевины на функциональные конформации одноцепочечных РНК, в том числе на РНК-реплицирующий рибозим.

Итак, парадокс состоит в том, что для функционирования молекул в мире РНК нужна стабильная структура компактно свернутых одноцепочечных полирибонуклеотидов, а для их воспроизведения – структура еще более стабильной двойной спирали и ее последующее плавление, что не совместимо с функционированием РНК в качестве специфических лиганд-связывающих и каталитических агентов, включая РНК-реплицирующие рибозимы.

ГЕОЛОГИЧЕСКИЙ ПАРАДОКС

Как следует из всего вышеизложенного, и ковалентная, и конформационная стабильность РНК в водной среде, а следовательно и их функциональная активность, могут быть обеспечены лишь в относительно мягких условиях их существования и в относительно узких интервалах этих условий. Наличие жидкой воды, присутствие диссоциирующих солей в концентрациях, устанавливающих достаточную ионную силу (порядка 0,1), и наличие катионов, хорошо связывающихся с фосфатными группами (Mg^{+2}), являются необходимыми требованиями для обеспечения конформационной стабильности и функциональности молекул РНК, а нейтральный pH и поддержание постоянной температуры не выше 40ºС с возможностью кратковременных прогревов не выше 90º обязательны для сохранения целостности ковалентных связей и, соответственно, всей ковалентной структуры РНК. (Сказанное, естественно, относится к изолированной РНК, так как образование ее комплексов с белками, как это имеет место в современных организмах и вирусах, может в значительной степени стабилизировать РНК по отношению к температуре и pH). Таким образом, именно условия современной Земли кажутся наиболее приемлемыми для существования свободного мира РНК[2]. Но с другой стороны, свободный мир РНК уже не существует на Земле, оказавшись полностью поглощенным и включенным в состав клеточных организмов и вирусов, где он уже не так подвержен колебаниям внешних условий благодаря стабилизирующему действию белкового окружения и внутренней среды.

Очевидно, что свободный мир РНК в принципе не может и не мог сосуществовать с миром микроорганизмов. Прежде всего, превосходство всех метаболических и генетических функций ДНК-РНК-белкового мира над миром РНК, а также превосходство в стабильности по отношению к внешним условиям и их колебаниям, не оставляет никаких шансов последнему в конкуренции за питательные вещества и за жизненное пространство. В дополнение к этому, среда «обитания» мира РНК с ее готовыми метаболитами, да и сами РНК, должны представлять собой идеальный питательный субстрат для микробов.

Таким образом, как уже указывалось, существование свободного мира РНК на Земле приходится отнести далеко в прошлое, к периоду, предшествовавшему появлению первых клеточных организмов (бактерий), т.е. между 4,6 млрд. и 3,6–3,8 млрд. лет тому назад. Однако, согласно современным представлениям о геологической эволюции Земли, в тот период трудно ожидать поддержания столь «тепличных» условий для сохранения молекул РНК, не говоря уж о размножении и эволюции мира РНК. Если даже не учитывать высоких температур, не совместимых с существованием РНК в водной среде, и интенсивного ультрафиолетового и общего космического излучения на поверхности Земли, предполагаемых многими (но далеко не всеми) геологами и астрофизиками для той ранней фазы становления планеты, то все равно остается проблема жесткой метеоритной бомбардировки планет Солнечной системы в период до 3,8–3,9 млрд лет назад (Mojzsis et al., 1999). Это был период массового выпадения на уже сформированную Землю в основном тел астероидного пояса, инициированного пролетами Солнца через звездные скопления Галактики и продолжавшегося с высокой интенсивностью в течение нескольких сотен миллионов лет (Баренбаум, 2002; Баренбаум и др., 2007). Считается, что именно эти выпадения привели к появлению на земной поверхности жидкой воды, необходимой для существования жизни. Уже за этим периодом последовали периоды гораздо менее интенсивных бомбардировок нашей планеты галактическими метеоритами и кометами, приносившими воду, углерод и другие необходимые для развития жизни элементы. Интересно, что время прекращения интенсивной метеоритной бомбардировки удивительно близко к времени появления первых свидетельств клеточной жизни на Земле – 3,8 (район Исуа в Гренландии; Schidlowski, 1988) и даже 3,85 (остров Акилия, Гренландия; Mojzsis et al., 1996) млрд. лет назад.

Массивная метеоритная бомбардировка, окончившаяся лишь к времени 3,9 млрд. лет назад, делает маловероятным существование мира РНК, да и просто молекул РНК, на Земле до указанного времени. Таким образом, остается весьма узкая временна́я щель – порядка 100 млн. лет или менее того – для появления, размножения и эволюции мира РНК вплоть до первых высоко организованных организмов – бактерий – с современными сложнейшими молекулярными аппаратами наследственности, белкового синтеза, энергообеспечения и обмена веществ. А по мере уточнения температурных и иных условий на первобытной Земле того времени, с одной стороны, и самых ранних сроков появления клеточных форм жизни, с другой, эта щель имеет тенденцию все более сужаться. В результате многие геологи, палеонтологи и микробиологи вынуждены придти к заключению, что «в геологически документированной истории Земли нет времени для мира РНК и других доклеточных форм жизни» (цит. Rozanov, 2006; см. также Заварзин, 1974; Schopf, 1993; Mojzsis et al., 1999).

КОСМИЧЕСКОЕ ПРОИСХОЖДЕНИЕ КЛЕТОЧНОЙ ФОРМЫ ЖИЗНИ

Принимая во внимание все трудности и неудачи с экспериментальным моделированием синтеза компонентов РНК и самих РНК в абиогенных условиях и парадоксальные, противоречащие друг другу условия для обеспечения устойчивости РНК и ее способности к репликации в земных условиях, а также малый временной промежуток геологической истории Земли для возможной эволюции мира РНК в клеточные формы жизни, приходится обратиться к гипотезе панспермии, т.е. к идее космического происхождения жизни на Земле. В свете сказанного в предыдущем разделе встает очевидный вопрос: А не принесена ли уже готовая форма клеточной жизни на Землю как раз теми метеоритами, которые ее бомбардировали в период до 3,9 млрд. лет назад? или галактическими кометами немедленно после такой бомбардировки? Или живые организмы, по крайней мере одноклеточные, приносились на Землю метеоритами и кометами повторно при каждом пролете Солнца сквозь скопления звезд Галактики, т.е. также и в периоды 2,6, 1,65 и 1,05 млрд. лет назад (см. Баренбаум и др., 2007)? Во всяком случае, нельзя исключать того, что появление клеточной формы жизни на Земле связано не с окончанием метеоритной (астероидной) бомбардировки 3,9 млрд. лет назад, а с самим ее фактом. Дальнейшее развитие жизни на Земле также могло быть связано с периодами последующих, менее интенсивных, метеоритных бомбардировок; по крайней мере, за вышеуказанными периодами бомбардировок следовали периоды бурных вспышек развития биоты как в количественном, так в качественном отношении (Баренбаум и др., 2007).

Такие Предположения о космическом происхождении клеточной формы жизни на Земле находит поддержку в современных данных о диапазоне условий и мест обитания, в которых могут существовать микроорганизмы клеточная форма жизни на Земле, гораздо более широком, чем мы могли представлять себе еще недавно. Жизнеспособные и живые микробы находят в древних глубинных льдах Арктики и Антарктиды и в глубинах вечной мерзлоты (Звягинцев и др., 1985; Gilichinsky et al., 1992; Vorobyova et al., 1997; Розанов, 2002). Жизнь в виде бактериальных сообществ обнаружена на глубинах до 3 и даже до 5 км в горных породах континентов и в глубинах океанов при колоссальном давлении и высоких температурах (Gold, 1992; Stevens and McKinley, 1995; Розанов, 2002). Ряд исследователей полагает, что глубинная земная и морская биосфера может включать в себя более половины общей биомассы Земли. В таком случае основная живая компонента биосферы Земли – это не многоклеточные эукариотическими фотоавтотрофы и органотрофы, т.е. растения и животные, чаще всего ассоциируемые с понятием «жизнь», а прокариотические хемоавтотрофы глубинной (горячей и холодной) биосферы, полностью не зависимые от солнечной энергии и свободного кислорода (Gold, 1992; Заварзин, 2006б; Zavarzin, 2006; Hoover, 2006). Данные глубинной микробиологии континентов Земли дают пищу для размышлений о возможности существования глубинной биосферы и на других планетах, включая их спутники (в частности Ио и Европу Юпитера). Кроме того, свойством многих существующих на Земле свободноживущих бактерий является их приспособленность к переживанию в условиях полного вакуума, т.е. сохранение жизнеспособности в вакууме, в том числе в обезвоженном состоянии, в течение длительного времени. Способность микроорганизмов (бактерий) сохранять жизнеспособность в глубоком вакууме и при крайне низких температурах позволяет предполагать, что ядра комет, полярные шапки Марса и ледовые спутники Юпитера и Сатурна тоже могут быть местами присутствия потенциально жизнеспособных микробов (Hoover, 2006).

Следует подчеркнуть, что при допущении панспермии безусловный приоритет имеет возможность распространения жизни во Вселенной именно в клеточной форме, а не в форме мира РНК. Как уже указывалось выше, существование мира РНК и сохранность самих молекул РНК узко ограничена условиями среды в силу чисто химических и физических свойств полирибонуклеотидов и их конформаций (pH=7±0,5, температура конформационной стабильности в пределах 0° – 40°C и относительной ковалентной стабильности не выше 90°, ионная сила в пределах 0,1 – 0,3, обязательное присутствие ионов магния и отсутствие ионов ряда тяжелых металлов, сильно дестабилизирующих РНК, и т.д.). В то же время белки могут сохранять свою нативную (функциональную) конформацию и целостность в гораздо более широком диапазоне условий, а при комплексообразовании с РНК могут их стабилизировать. Еще более широкими возможностями для приспособления к экстремальным условиям обладают микробы - не только благодаря стабильности белков, но также и возможности поддержания внутриклеточной среды, противодействующей ряду внешних условий, и мощным репарационным механизмам, быстро исправляющим повреждения нуклеиновых кислот и белков. Поэтому распространение жизни в клеточной форме во Вселенной кажется гораздо более реальным, чем в форме свободных молекул РНК.

Космические наблюдения показывают, что вода является главным летучим веществом ядер комет, причем как комет Солнечной системы (см., например, Mumma et al., 2005), так, возможно, и появляющихся с определенной периодичностью (при прохождении Солнцем спиральных рукавов Галактики приблизительно

через каждые 25 млн. лет) галактических комет (Баренбаум и др., 2007). Сейчас известно, что ядра комет Солнечной системы имеют черную кору с исключительно низким альбедо (0,03), которая может достигать температур до 400 К в перигелии. Изображения кратеров, впадин, пиков, извержений и струй на ядрах некоторых комет наводят на мысль, что кора толстая и может удерживать достаточное внутреннее давление, позволяющее образовываться локальным участкам жидкой воды и солевых растворов при нахождении кометы в области перигелия (Hoover, 2006). Хотя бы эпизодическое существование жидкой воды в кометах укрепляет предположение о возможности активной микробной жизни на некоторых из них. Тогда кометы могут рассматриваться как переносчики жизни в пределах Солнечной системы и даже за ее пределами, а следовательно могут быть ответственными и за заселение Земли.

Действительно, обнаруживаемое в современных исследованиях сходство соотношения дейтерия и водорода (D/H), величины альбедо и химического состава комет и некоторых метеоритов, относимых к классу углистых хондритов, подтверждает уже давно выдвинутую гипотезу о том, что метеориты этого типа являются останками исчезнувших ядер комет, потерявших свои летучие вещества. В то же время, современные методы анализа некоторых упавших на Землю углистых хондритов открывают в них наличие не только органических веществ, но и отчетливых микроокаменелостей простейших форм организмов – прежде всего бактериальных клеток (см. Жмур и др., 1993; Герасименко и др., 1999; Розанов, 2000; Hoover and Rozanov, 2002; Hoover, 2006). Карбонатные гранулы и их свойства, исследованные на знаменитом марсианском метеорите ALH84001 (т.е. метеорите, признанном осколком планеты Марс, упавшем 13 000 лет назад на Землю в Антарктиде), также могут рассматриваться как останки примитивных живых организмов типа нанобактерий (см. обзор Спирин, 2005а) и служить свидетельством в пользу существования жизни за пределами Земли (McKay et al., 1996). Кстати, время формирования этих, предположительно биогенных, образований на Марсе оценивается как 3,6 млрд. лет назад – опять-таки близко к времени окончания метеоритной бомбардировки планет Солнечной системы.

Вместе с тем, принятие предположения о попадании жизни на Землю и расселении жизни во Вселенной уже в виде организованных одноклеточных организмов не освобождает нас от проблемы происхождения клеточных форм жизни – пусть не на Земле, но все же где-то во Вселенной, и происхождение простейших клеток из мира РНК представляется на сегодняшний день самой правдоподобной гипотезой, основанной на современных знаниях о молекулярных основах жизни.

В КАКОМ ЖЕ МЕСТЕ ВСЕЛЕННОЙ МОГ ВОЗНИКНУТЬ, СУЩЕСТВОВАТЬ И ЭВОЛЮЦИОНИРОВАТЬ МИР РНК?

Если действительно в ядрах комет и других внеземных тел (например, на Марсе или спутниках больших планет – Юпитера и Сатурна) могли или могут существовать живые или жизнеспособные микроорганизмы и если любая клеточная форма жизни действительно произошла путем эволюции мира РНК, то где искать то место, в котором этот однополимерный мир самовоспроизводящихся молекул возник, существовал (или существует доселе) и эволюционировал в клеточные формы жизни, способные распространяться по Вселенной? Некоторые дополнительные условия для существования и эволюции мира РНК можно сформулировать на основании анализа тех парадоксов, которые обсуждались выше. Во-первых, наряду с жидкой водой довольно очевидна необходимость РНК-адсорбирующих поверхностей. Во-вторых, трудно объяснить эволюцию мира РНК без циклов подсушивания и увлажнения (или затопления), нагревания и охлаждения, замораживания и оттаивания. В-третьих, кажется обязательным наличие каких-то механизмов защиты РНК от космического излучения и/или способов ее временной консервации.

Возможность выполнения, хотя бы частичного, этих условий не исключена в кометах Солнечной системы. Уже говорилось, что последние исследования таких комет прямо свидетельствуют о существования в их ядре больших количеств воды, органических веществ (так называемых CHON-частиц) и многочисленных адсорбирующих поверхностей внутри ядра (в частности, поверхностей микроскопических частиц, от 1 до 100 микрон, вместе со льдом образующих многометровый рыхлый слой непосредственно под корой ядра) (A'Hearn et al., 2005). Периодические прохождения области перигелия и затем удаление от Солнца и возможные встречи с другими космическими телами создают необходимую цикличность состояний и процессов. Другими словами, кометы могут рассматриваться как естественные космические лаборатории, в которых мог бы существовать, эволюционировать и временно консервироваться мир РНК. В частности, в кометах мог бы реализоваться и принцип циклического чередования амплификации и отбора в мире РНК по типу SELEX'а – рукотворной методики «систематической эволюции лигандов путем экспоненциального обогащения» (Tuerk and Gold, 1990; Спирин, 2005 б). Действительно, прохождение области перигелия кометой должно приводить к последовательной смене состояния воды внутри ядра по следующей схеме: (1) образование жидкой воды в полостях внутри ядра за счет разогрева, что обеспечивает условия для массовой амплификации всех РНК в растворе; (2) интенсивное испарение воды и подсушивание поверхностей внутри полостей, обеспечивающее рост успешных комбинаций РНК в виде колоний (селекция); (3) конденсация воды, растворение колоний РНК и снова массовая амплификация молекул РНК, но уже с образованием популяции, обогащенной «лучшими» молекулами РНК; (4) консервация этой популяции при удалении от перигелия, вплоть до следующего цикла приближения к Солнцу. Таким образом, кометы Солнечной системы могли бы быть искомой колыбелью мира РНК и его эволюции.

Однако, эта изящная гипотеза имеет весьма слабую сторону: время жизни хвостатых комет, обращающихся по околосолнечным орбитам (т.е. время после выхода из облака Оорта и до исчерпания запаса воды и других летучих веществ в циклах пролета через перигелий) относительно не велико. Если даже допустить возможность нескольких тысяч пролетов хвостатой кометы через перигелий, то это время укладывается всего в миллион лет для короткопериодических комет, и маловероятно, что за это время и, следовательно,

за столь ограниченное количество циклов прогрева может возникнуть мир РНК и эволюционировать в мир клеточных форм жизни. Кроме того, эта гипотеза вряд ли помогает решить проблему первичного абиогенного синтеза рибонуклеотидов и полирибонуклеотидов. Другая трудность – отсутствие или малое содержание фосфора, по крайней мере в исследованных кометах Солнечной системы. Кроме того, принимая во внимание длительность каждого цикла (периода обращения) кометы Солнечной системы и кратковременность ее пребывания в районе перигелия, представляется не очень вероятным, чтобы эволюция мира РНК в ее ядре могла привести к возникновению клеточных форм жизни даже за период порядка миллиарда лет. В таком случае можно перенести все проблемы абиогенного синтеза нуклеотидов и нуклеиновых кислот, возникновения мира РНК, его эволюции и возникновения клеточных форм жизни в еще более далекий космос и обратиться, например к галактическим кометам, имеющим и более длинную историю, и гораздо более богатый диапазон условий их существования и эволюции.

Вместе с тем, если мы переносим мир РНК, его возникновение и его эволюцию в космос, то становится вполне позволительной агностическая позиция: мы не знаем и даже не можем себе представит тех условий, которые имеют место в различных местах Вселенной, и поэтому мы должны принять нуклеотиды, полирибонуклеотиды и мир РНК, а также, возможно, и первые клеточные формы жизни, возникшие из мира РНК, как творение неких неведомых нам условий и сил – творение, данное нам, на Землю, а может быть и на другие планеты и тела Солнечной системы, уже в готовом виде.

Приношу глубокую благодарность А.Ю. Розанову за инициирование этой работы, замечания и обсуждения. Я также очень признателен Г.А. Заварзину за те полезные дискуссии на общебиологические темы, которые способствовали моему пониманию предмета, а также за его замечания по рукописи. Благодарю также Л.М. Мухина и А.Б. Четверина за интерес к работе и ряд полезных советов. Должен специально отметить, что идея рассмотрения комет как возможных космических колыбелей для мира РНК была высказана Р. Хувером (R. Hoover) при обсуждении одного из моих докладов, за что ему большое спасибо. Мне также очень помогла рукопись интересной статьи А.А. Баренбаума, Т.В. Литвиновой и В.Е. Хаина, за предоставление которой до ее публикации и за ряд замечаний я благодарю ее первого автора (А.А.Б.). Работа поддержана программой Президиума Российской академии наук № 25 «Происхождение и эволюция биосферы», подпрограмма II.

Примечания:

[1] Вирусы не подпадают под определения «однополимерной» формы жизни, так как, во-первых, почти все они, за исключением вироидов растений, содержат белок, а во-вторых – и это самое главное – они не способны к самостоятельной жизни, включающей в себя необходимый метаболизм, рост и размножение, на основе функционирования только нуклеиновой кислоты.

[2] Весьма показательно, что приспособительная эволюция современных микроорганизмов и вирусов к экстремальным условиям, включая высокие температуры, не затронула в сильной степени свойств РНК и почти целиком шла за счет приспособительных изменений белков и клеток в целом. Так, например, соотношение пар азотистых оснований (G+C)/(A+U), определяющее конформационную стабильность РНК, и в первую очередь ее термостабильность, остается более или менее постоянной у мезофилов, термофилов и психрофилов, и основные приспособительные изменения, определяющие термофилию или психрофилию, имели место в белках соответствующих микроорганизмов и в других компонентах внутриклеточной среды. Это позволяет заключить, что и неизменно присущая РНК термодинамическая и кинетическая нестабильность полирибонуклеотидной ковалентной цепи в водной среде, и даже ее конформационная стабильность, подверженная определенным (ограниченным) вариациям за счет возможного изменения нуклеотидного состава, не были объектом естественного отбора на протяжении всей истории мира РНК. Следовательно, при рассмотрении древнего мира РНК мы имеем право исходить из свойств известных нам современных РНК.

Список использованной литературы:

- Баренбаум А.А. «Галактика, Солнечная система, Земля. Соподчиненные процессы и эволюция.» 2002. Москва, ГЕОС.
- Баренбаум А.А., Литвинова Т.В. и Хаин В.Е. Появление жизни на Земле: возможное объяснение // Стратиграфия. Геол. корреляция. 2007. В печати.
- Герасименко Л.М., Жегалло Е.А., Жмур С.И., Розанов А.Ю., Хувер Р. Бактериальная палеонтология и исследования углистых хондритов // Палеонтол. Журн. 1999. № 4. С. 103-125.
- Жмур С.И., Розанов А.Ю., Горленко В.М. Литифицированные остатки микроорганизмов в углистых хондритах // Геохимия. 1993. № 1. С. 66-68.
- Заварзин Г.А. «Фенотипическая систематика бактерий. Пространство логических возможностей». 1974. Москва. «Наука».
- Заварзин Г.А. Становление биосферы // Вестник РАН. 2001. Т. 71. С. 988-997.
- Заварзин Г.А. Эволюция биосферы с точки зрения геологов и биологов // Вестник РАН. 2006а. Т. 76. С.166-168.
- Заварзин Г.А. Составляет ли эволюция смысл биологии? // Вестн. РАН. 2006б. Т. 76. С. 522-534.
- Звягинцев Д.Г., Гиличинский Д.А., Благодатский С.А., Воробьева Е.А., Хлебникова Г.М., Архангелов А.А. и Кудрявцева Н.Н. Длительность сохранения микроорганизмов в постоянно мерзлых осадочных породах и погребенных почвах // Микробиология. 1985. Т. 54. С. 155-161.
- Розанов А.Ю. Бактериально-палеонтологический подход к изучению метеоритов // Вестник РАН. 2000. Т. 70. С. 214-233.
- Розанов А.Ю., ред. «Бактериальная Палеонтология». Москва, ПИН РАН. 2002.
- Спирин А.С. Биосинтез белков, мир РНК и происхождение жизни // Вестн. РАН. 2001. Т. 71. С. 320-328.
- Спирин А.С. Рибонуклеиновые кислоты как центральное звено живой материи // Вестн. РАН. 2003. Т. 73. С. 117-127.
- Спирин А.С. Происхождение, возможные формы существования и размеры первозданных особей // Палеонт. Журн. 2005а. № 4. С. 25-32.
- Спирин А.С. Мир РНК и его эволюция // Молекул. Биол. 2005б. Т. 39. С. 550-556.
- A'Hearn M.F., Belton M.J.S., Delamere W.A., Kissel J., et al. Deep Impact: excavating comet Tempel 1 // Science. 2005. V. 310. P. 258-264.
- Benner S.A., Carrigan M.A., Ricardo A. and Frye F. Setting the stage: The history, chemistry, and geobiology behind RNA // In Gesteland R.F., Cech T.R. and Atkins J.F., eds. "The RNA World", Third Edition. 2006. New York, Cold Spring Lab. Press. P. 1-21.
- Cairns-Smith A.G. "Genetic Takeover and the Mineral Origin of Life". 1982. Cambridge University Press.
- Crick F.H.C. The origin of the genetic code // J. Mol. Biol. 1968. V. 38. P. 367-379.
- Dobretsov N.L., Kolchanov N.A. and Suslov V.V. On the early stages of the evolution of the geosphere and biosphere // Paleontological Journal. 2006. V. 40. Suppl. 4. P. S407-S424.

- Egholm M., Buchardt O., Nielsen P.E., and Berg R.H. Peptide nucleic acids (PNA). Oligonucleotide analogues with an achiral peptide backbone // J. Amer. Chem. Soc. 1992. V. 114. P. 1895-1897.
- Egholm M., Buchardt O., Christensen L., Behrens C., Freier S.M., Driver D.A., Berg R.H., Kim S.K., Norden B., and Nielsen P.E. PNA hybridizes to complementary oligonucleotides obeying the Watson-Crick hydrogen-bonding rules // Nature. 1993. V. 365. P. 566-568.
- Eschenmoser A. Chemical etiology of nucleic acid structure // Science. 1999. V. 284. P. 2118-2124.
- Ferris J.P. and Ertem, G. Monmorillonite catalysis of RNA oligomer formation in aqueous solution. A model for prebiotic formation of RNA // J. Amer. Chem. Soc. 1993. V. 115. P. 12270-12275.
- Ferris J.P., Hill A.R., Liu R., and Orgel L.E. Synthesis of long prebiotic oligomers on mineral surfaces // Nature. 1996. V. 381. P. 59-61.
- Ferris J.P., Joshi P.C., Wang K.-J., Miyakawa S., and Huang W. Catalysis in prebiotic chemistry: Application to the synthesis of RNA oligomers // Adv. Space Res. 2004. V. 33. P. 100-105.
- Gilbert W. The RNA World // Nature. 1986. V. 319. P. 618.
- Gilichinsky D.A., Vorobyova E.A., Erokhina L.G., Fedorov-DavydovD.G. and Chaikovskaya N.R. Long-term preservation of microbial ecosystems in permafrost // Adv. Space Res. 1992. V. 12. P. 255-263.
- Gold T. The deep, hot biosphere // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1992. V. 89. P. 6045-6049.
- Hoover R.B. Comets, carbonaceous meteorites, and the origin of the biosphere // Biosciences Discussions. 2006. V. 3. P. 23-70.
- Hoover R.B. and Rozanov A.Yu. Chemical biomarkers and microfossils in carbonaceous meteorites // Instruments, Methods, and Missions for Astrobiology. Proc. SPIE. 2002. V. 4495. P. 1-18.
- Huang W. and Ferris J.P. Synthesis of 35-40 mers of RNA oligomers from unblocked monomers. A simple approach to the RNA world // Chem. Commun. 2003. V. 12. P. 1458-1459.
- Johnston W.K., Unrau P.J., Lowrence M.S., Glasner M.E. and Bartel D.P. RNA-catalyzed RNA polymerization: accurate and general RNA-templated primer extension // Science. 2001. V. 292. P. 1319-1325.
- Joyce G.F. The antiquity of RNA-based evolution // Nature. 2002. V. 418. P. 214-221.
- Joyce G.F. and Orgel L.E. Prospects for understanding the origin of RNA World // in Gesteland R.F., Cech T.R. and Atkins J.F., eds. “The RNA World”, Second Edition. 1999. New York, Cold Spring Lab. Press. P.49-77.
- Joyce G.F. and Orgel L.E. Progress toward understanding the origin of RNA World // in Gesteland R.F., Cech T.R. and Atkins J.F., eds. “The RNA World”, Third Edition. 2006. New York, Cold Spring Lab. Press. P. 23-56.
- McKay D.S., Gibson E.K., Thomas-Keprta K.L., Vali H., Romanek C.S., Clemett S.J., Chillier X.D.F., Maechling C.R. and Zare R.N. Search for past life on Mars: possible relic biogenic activity in Martian meteorite ALH84001 // Science. 1996. V. 273. P. 924-930.
- Mojzsis S.J., Arrhenius G., McKeegan K.D., Harrison T.M., Nutman A.P. and Friend C.R.L. Evidence for life on Earth before 3800 million years ago // Nature. 1996. V. 384. P. 55-59.
- Mojzsis S.J., Krishnamurthy R. and Arrhenius G. Before RNA and after: Geophysical and geochemical constraints on molecular evolution // in Gesteland R.F., Cech T.R. and Atkins J.F., eds. “The RNA World”, Second Edition. 1999. New York, Cold Spring Lab. Press. P. 1-47.
- Mumma M.J., DiSanti M.A., Magee-Sauer K., Bonev B.P., et al. Parent volatiles in comet 9P/Tempel 1: before and after impact // Science. 2005. V. 310. P. 270-274.
- Nissen P., Hansen J., Ban N., Moore P.B. and Steitz T.A. The structural basis of ribosome activity in peptide bond synthesis // Science. 2000. V. 289. P. 920-930.
- Orgel L.E. Evolution of the genetic apparatus // J. Mol. Biol. 1968. V. 38. P. 381-393.
- Orgel L.E. Prebiotic chemistry and the origin of the RNA world // Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol. 2004.V. 39. P. 99-123.
- Rozanov A.Yu. Precambrian geobiololy // Paleontological Journal. 2006. V. 40. Suppl. 4. P. S434-S443.
- Schidlowski M. A 3,800-million-year isotopic record of life from carbon in sedimentary rocks // Nature. 1988. V. 333. P. 313-318.
- Schidlowski M. Search for morphological and biogeochemical vestiges of fossil life in extraterrestrial settings: Utility of terrestrial evidence // in Horneck G. and Baumstark-Khan C., eds. “Astrobiology – The Quest for the Conditions of Life”. 2002. Berlin-Heidelberg, Springer-Verlag. P. 373-386.
- Schopf J.W. Microfossils of the early Archean Apex chert: New evidence of the antiquity of life // Science. 1993. V. 260. P. 640-646.
- Spirin A.S. Omnipotent RNA // FEBS Letters. 2002. V. 530. P. 4-8.
- Steitz T.A. and Moore P.B. RNA, the first macromolecular catalyst: the ribosome is a ribozyme // Trends Biochem. Sci. 2003. V. 28. P. 411-418.
- Stevens T.O. and McKinley J.P. Lithoautotrophic microbial ecosystems in deep basalt aquifers // Science. 1995. V. 270. P. 450-454.
- Tuerk C. and Gold L. Systematic evolution of ligands by exponential enrichment // Science. 1990. V. 249. P. 505-510.
- Vorobyova E., Soina V., Gorlenko M., Minkovskaya N., Zalinova N., Mamukelashvili A., Gilichinsky D., Rivkina E. and Vishnivetskaya T. The deep cold biosphere: facts and hypothesis // FEMS Microbiol. Rev. 1997. V. 20. P. 277-290.
- Woese C. “The Genetic Code, the Molecular Basis for Genetic Expression”. 1967. New York, Harper and Row.
- Zavarzin G.A. Microbial biosphere // Paleontological Journal. 2006. V. 40. Suppl. 4. P. 425-433.